

## METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE TRIHALOANILINO DERIVATIVE, AND OPTICALLY ACTIVE PHOSPHINE LIGAND

**Patent number:** JP2002363143  
**Publication date:** 2002-12-18  
**Inventor:** SATO KOJI; KOBAYASHI YUKINARI  
**Applicant:** DAI ICHI SEIYAKU CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** C07C213/02; B01J31/24; C07C215/08; C07D323/00; C07F19/00  
- **european:**  
**Application number:** JP20010167895 20010604  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

### Abstract of JP2002363143

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for efficiently producing an optically active trihaloanilino derivative useful for the production of an antimicrobial compound by an asymmetric reduction, and further to provide an optically active phosphine ligand usable for the production method.  
**SOLUTION:** This method for producing the optically active trihaloanilino derivative in a short step in high efficiency comprises treating a mixture comprising a trihaloaniline, 3-hydroxy-2-propanone or a compound obtained by protecting the hydroxy group thereof, a group VIII transition metal complex, and the optically active phosphine ligand, in a hydrogen gas atmosphere, or treating a mixture comprising the trihaloaniline, the 3-hydroxy-2-propanone or the compound obtained by protecting the hydroxy group thereof, in the presence of a catalyst prepared from the group VIII transition metal complex and the optically active phosphine ligand, in the hydrogen gas atmosphere. The optically active phosphine ligand suitable for the production method is also provided.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-363143

(P2002-363143A)

(43) 公開日 平成14年12月18日 (2002. 12. 18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 C 213/02		C 0 7 C 213/02	4 C 0 2 2
B 0 1 J 31/24		B 0 1 J 31/24	Z 4 G 0 6 9
C 0 7 C 215/08		C 0 7 C 215/08	4 H 0 0 6
C 0 7 D 323/00		C 0 7 D 323/00	4 H 0 3 9
C 0 7 F 19/00		C 0 7 F 19/00	4 H 0 5 0
審査請求 未請求 請求項の数27 O L (全 27 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-167895(P2001-167895)

(22) 出願日 平成13年6月4日(2001. 6. 4)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 佐藤 耕司

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 小林 幸楽

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性トリハロアニリノ誘導体の製造方法および光学活性ホスフィン配位子

(57) 【要約】

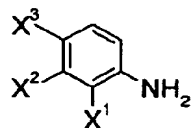
【課題】 抗菌性化合物の製造に有用な光学活性トリハロアニリノ誘導体を不斉還元反応により効率的に製造する方法と、該製造方法に使用する光学活性なホスフィン配位子を提供すること。

【解決手段】 トリハロアニリン、3-ヒドロキシ-2-プロパノンもしくはその水酸基を保護した化合物、第V I I I族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を水素ガス雰囲気下で処理することにより、またはトリハロアニリン、3-ヒドロキシ-2-プロパノンもしくはその水酸基を保護した化合物を含む混合物を第V I I I族遷移金属錯体と光学活性ホスフィン配位子とから調製される触媒存在下で水素ガス雰囲気下で処理することにより、光学活性トリハロアニリノ誘導体を短工程かつ高収率で製造する方法、および本製造方法に適した光学活性ホスフィン配位子。

【特許請求の範囲】

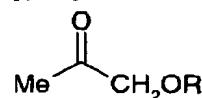
【請求項1】 次式

【化1】



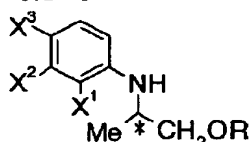
(I)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物、次式

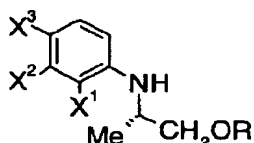


(II)

(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物、第VIII族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式



(III)



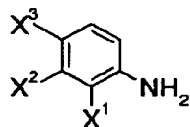
\*

(IIIa)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される光学活性化合物の製造方法。

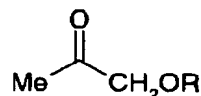
【請求項3】 次式

【化7】



(I)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物および次式



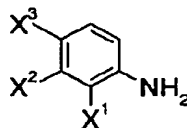
(II)

(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物を含む混合物を、第VIII族

\* (式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物のうちの光学活性化合物の製造方法。

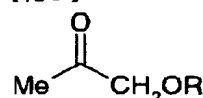
【請求項2】 次式

【化4】



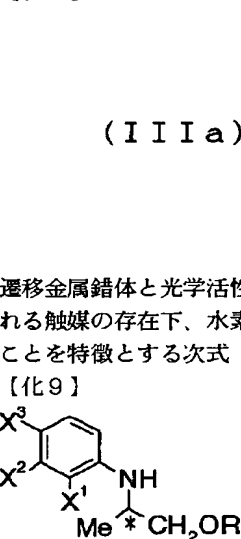
(I)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物、次式



(II)

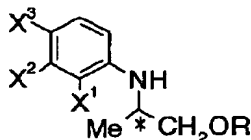
(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物、第VIII族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式



(IIIa)

遷移金属錯体と光学活性ホスフィン配位子とから調製される触媒の存在下、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式

【化9】

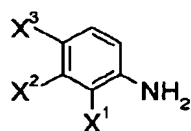


(III)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物のうちの光学活性化合物の製造方法。

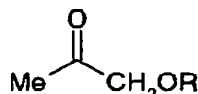
【請求項4】 次式

【化10】



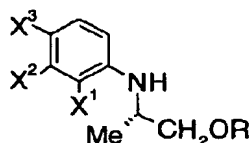
(I)

(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物および次式【化11】



(II) 10

\*

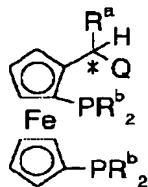


(IIIa)

(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される光学活性化合物の製造方法。

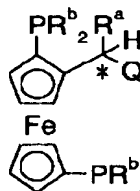
【請求項5】 光学活性ホスフィン配位子が、フェロセニル構造を有する配位子である請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項6】 光学活性ホスフィン配位子が、次式【化13】



(IVa)

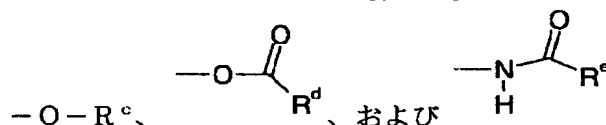
※または次式【化14】



(IVb)

(式IVaまたは式IVb中、 $R^a$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $R^b$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Qは下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。)

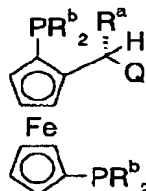
※【化15】



ここで、 $R^e$ はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または $-CH_2OR^1$ を意味し、 $R^1$ はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^d$ および $R^e$ は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)で表される配位子である請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】 光学活性ホスフィン配位子が次式【化16】

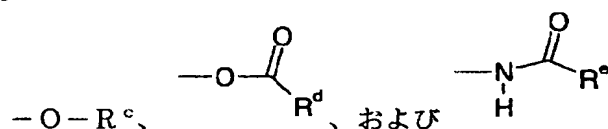
40



(IVb')

(式中、 $R^a$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $R^b$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Qは下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。)

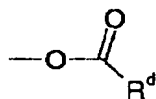
【化17】



ここで、 $R^c$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または $-CH_2OR^1$ を意味し、 $R^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^d$  および $R^e$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される配位子である請求項5に記載の製造方法。

【請求項8】 Qが下記の基である請求項6または請求項7に記載の製造方法。

【化18】



(式中、 $R^d$  は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

【請求項9】  $R^d$  が、置換基を有していてもよい炭素数1から30の直鎖もしくは分枝アルキル基、炭素数3から12の環状アルキル基、または芳香環部分がベンゼン環であるアラルキル基である請求項8に記載の製造方法。



(式中、Mは第VIII族遷移金属を意味し、Lは有機配位子を意味し、Yは水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシ基、またはヒドロキシ基を意味し、Zはカウンターイオンを意味する。 $k$  および $l$  は各々0から6の整数を意味し、 $m$  は1または2の整数を意味し、 $n$  は0または1の整数を意味する。) で表される錯体である請求項1から請求項13のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項15】 Mが、イリジウム、ロジウム、またはルテニウムである請求項14に記載の製造方法。

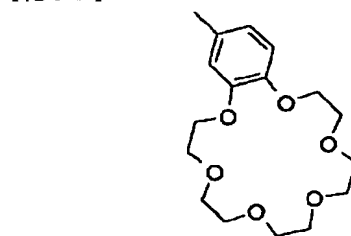
【請求項16】 Mがイリジウムである請求項14に記載の製造方法。

【請求項17】 第VIII族遷移金属錯体が、次式  $[Ir(COD)Cl]_2$  (VI)

(式中、CODは1, 5-シクロオクタジエンを意味する。) で表されるイリジウム錯体である請求項1から請求項13のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項18】 Rが水素原子である請求項1から請求項17のいずれか1項に記載の製造方法。

\*【請求項10】  $R^d$  が、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1, 1-ジメチルベンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロウンデシル基、トリシクロ[3, 3, 1, 1<sup>3,7</sup>]デカン-3-イル基、フェニル基、ジフェニルメチル基、または次式



20

で表される基である請求項8に記載の製造方法。

【請求項11】  $R^d$  が1-プロピルブチル基である請求項8に記載の製造方法。

【請求項12】  $R^e$  がメチル基である請求項6から請求項11のいずれか1項に記載の製造方法。

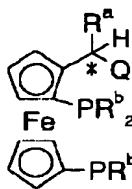
【請求項13】  $R^e$  がフェニル基である請求項6から請求項12のいずれか1項に記載の製造方法。

\*30 【請求項14】 第VIII族遷移金属錯体が、次式 (V)

【請求項19】  $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$  がフッ素原子である請求項1から請求項18のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項20】 次式

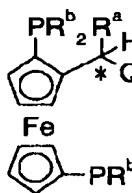
【化20】



(IVa)

または次式

【化21】



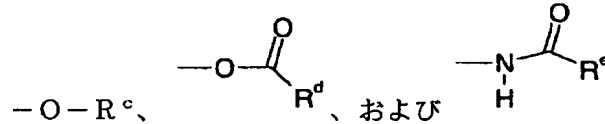
(IVb)

50

(式 IV a または式 IV b 中、 $R^a$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $R^b$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基\*

を意味し、Q は下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

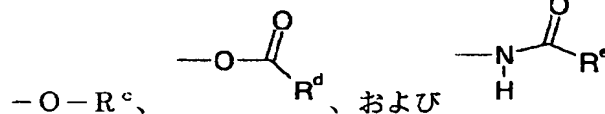
【化 2 2】



ここで、 $R^e$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または  $-CH_2OR^1$  を意味し、 $R^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^d$  および  $R^e$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される光学活性ホスフィン配位子。

【請求項 2 1】 次式

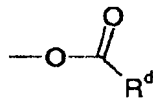
【化 2 3】



ここで、 $R^b$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または  $-CH_2OR^1$  を意味し、 $R^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^c$  および  $R^d$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される光学活性ホスフィン配位子。

【請求項 2 2】 Q が下記の基である請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載の光学活性ホスフィン配位子。

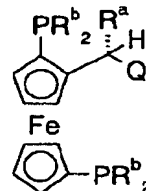
【化 2 5】



【請求項 2 3】  $R^d$  が、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 30 の直鎖もしくは分枝アルキル基、炭素数 3 から 12 の環状アルキル基、または芳香環部分がベンゼン環であるアラルキル基である請求項 2 2 に記載の光学活性ホスフィン配位子。

【請求項 2 4】  $R^d$  が、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1, 1-ジメチルベンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、

※ 10



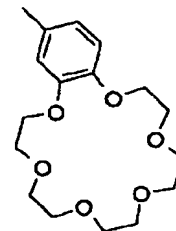
(IV b')

(式中、 $R^a$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、A はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Q は下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

【化 2 4】

シクロヘキシル基、シクロウンデシル基、トリシクロ [3, 3, 1, 1<sup>3, 7</sup>] デカン-3-イル基、フェニル基、ジフェニルメチル基、または次式

【化 2 6】



で表される基である請求項 2 2 に記載の光学活性ホスフィン配位子。

【請求項 2 5】  $R^d$  が 1-プロピルブチル基である請求項 2 2 に記載の光学活性ホスフィン配位子。

40

【請求項 2 6】  $R^a$  がメチル基である請求項 2 0 から請求項 2 5 のいずれか 1 項に記載の光学活性ホスフィン配位子。

【請求項 2 7】  $R^b$  がフェニル基である請求項 2 0 から請求項 2 6 のいずれか 1 項に記載の光学活性ホスフィン配位子。

【発明の詳細な説明】

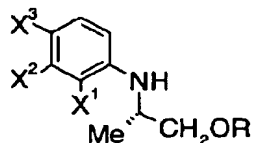
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗菌性化合物の製造に有用な光学活性なトリハロアニリン誘導体の製造方法

とその製造方法に使用する光学活性なホスフィン配位子に関する。

【0002】

【従来の技術】S-(+)-9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-d\*

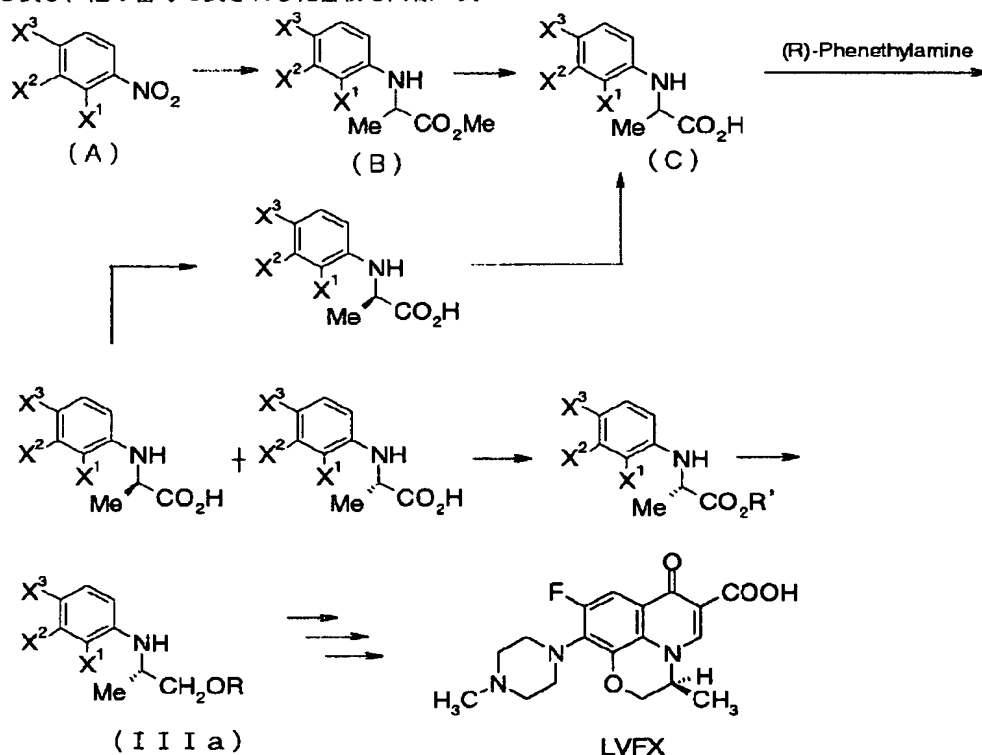


(IIIa)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物(以下、化合物(I

IIIa)と表し、他の番号で表される化合物も同様に表※す。)は有用であり、下記の製法にて製造可能なことが知られている(WO01/18005)。

【化28】



【0003】すなわち、化合物(IIIa)は、トリハロニトロベンゼン(A)を出発物質として2-トリハロアニリノプロピオン酸(C)を得て、これを(R)-フェニルエチルアミンで光学分割し、さらに数工程を経て得られるものである。しかしながら、この製造方法では必要とする光学異性体の収率が理論上最高でも50%であって光学活性な化合物を得る方法としては必ずしも効率的でなく、また、不要な光学異性体を活用するためには光学異性体の転換反応を実施する必要があった。このように、従来の製造方法はさらに改良すべき問題点があ

った。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の問題点を解決し、抗菌性化合物の製造に有用な光学活性トリハロアニリノ誘導体を不斉還元反応により効率的に製造する方法と、該製造方法に使用する光学活性なホスフィン配位子を提供することを目的とする。

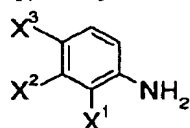
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意検討した結果、トリハロアニリン、3-ヒドロキシ-2-プロパ

ノンもしくはその水酸基を保護した化合物、第ⅤⅠⅠⅠ族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を水素ガス雰囲気下で処理することにより、またはトリハロアニリン、3-ヒドロキシ-2-プロパノンもしくはその水酸基を保護した化合物を含む混合物を第ⅤⅠⅠⅠ族遷移金属錯体と光学活性ホスフィン配位子とから調製される触媒存在下で水素ガス雰囲気下で処理することにより、光学活性トリハロアニリン誘導体を短工程かつ高収率で製造できることを見出し、さらに本製造方法に適した光学活性ホスフィン配位子を見出して本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、次式

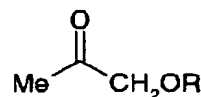
【化29】



(I)

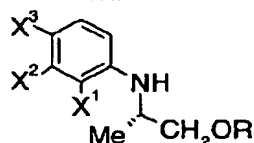
(式中、X¹、X²、およびX³は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物、次式

【化30】



(II)

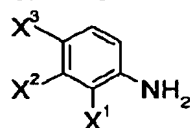
(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物、第ⅤⅠⅠⅠ族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式 \*



(IIIa)

(式中、X¹、X²、およびX³は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される光学活性化合物の製造方法；次式

【化35】

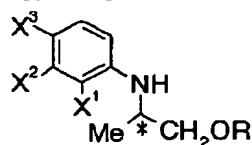


(I)

(式中、X¹、X²、およびX³は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物および次式

【化36】

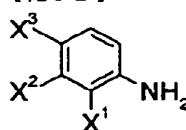
\*【化31】



(III)

(式中、X¹、X²、およびX³は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物のうちの光学活性化合物の製造方法；次式

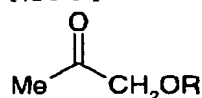
【化32】



(I)

(式中、X¹、X²、およびX³は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物、次式

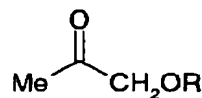
【化33】



(II)

(式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物、第ⅤⅠⅠⅠ族遷移金属錯体、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式

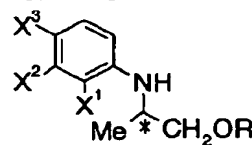
【化34】



(II)

40 (式中、Rは水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物を含む混合物を、第ⅤⅠⅠⅠ族遷移金属錯体と光学活性ホスフィン配位子とから調製される触媒の存在下、水素ガス雰囲気下において処理することを特徴とする次式

【化37】

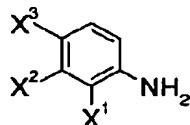


(III)



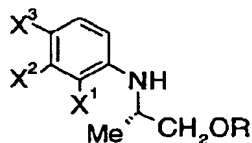
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、 $R$ は水素原子または水酸基の保護基を意味する。)で表される化合物のうちの光学活性化合物の製造方法; 次式

【化38】



(I)

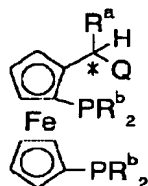
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される化合物および次式\*



(II a)

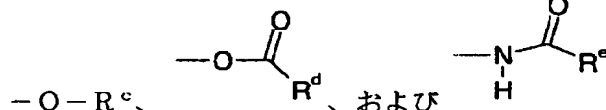
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を意味する。)で表される光学活性化合物の製造方法; 光学活性ホスフィン配位子が、フェロセニル構造を有する配位子である上記の製造方法; 光学活性ホスフィン配位子が、次式

【化41】



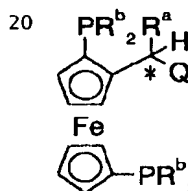
(IV a)

または次式



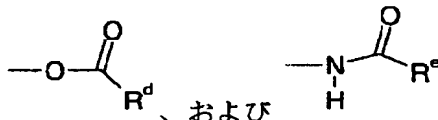
(IV b)

※【化42】



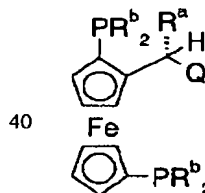
(式IV aまたは式IV b中、 $R^a$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $R^b$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $Q$ は下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

※【化43】



ここで、 $R^c$ はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または $-CH_2OR^1$ を意味し、 $R^1$ はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^d$ および $R^e$ は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)で表される配位子である上記の製造方法; 光学活性ホスフィン配位子が次式

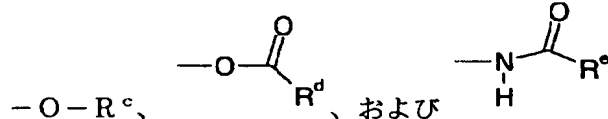
【化44】



(IV b')

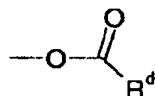
(式中、 $R^a$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $R^b$ はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $Q$ は下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

【化45】



ここで、 $\text{R}^c$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または  $\text{—CH}_2\text{OR}^1$  を意味し、 $\text{R}^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $\text{R}^d$  および  $\text{R}^e$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される配位子である上記の製造方法; Qが下記の基である上記の製造方法;

【化46】



$\text{R}^d$  が、置換基を有していてもよい炭素数1から30の直鎖もしくは分枝アルキル基、炭素数3から12の環状アルキル基、または芳香環部分がベンゼン環であるアラルキル基である上記の製造方法;  $\text{R}^d$  が、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、

$[\text{ML}_k\text{Y}_l]_m\text{Z}_n$

(式中、Mは第VIII族遷移金属を意味し、Lは有機配位子を意味し、Yは水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシ基、またはヒドロキシ基を意味し、Zはカウンターイオンを意味する。kおよびlは各々0から6の整数を意味し、mは1または2の整数を意味し、nは0または1の整数を意味する。) で表される錯体である上記の製造方法; Mが、イリジウム、ロジウム、またはルテニウムである上記の製造方法; Mがイリジウムである上記の製造方法; 第VIII族遷移金属錯体が、次式

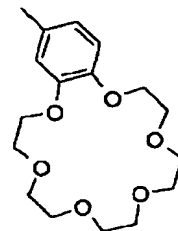
$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (VI)

(式中、CODは1,5-シクロオクタジエンを意味する。) で表されるイリジウム錯体である上記の製造方法; Rが水素原子である上記の製造方法;  $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、および  $\text{X}^3$  がフッ素原子である上記の製造方法; 次式

【化48】



\*ル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1,1-ジメチルペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロウンデシル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン-3-イル基、フェニル基、ジフェニルメチル基、または次式【化47】



20

で表される基である上記の製造方法;  $\text{R}^d$  が1-プロピルブチル基である上記の製造方法;  $\text{R}^e$  がメチル基である上記の製造方法;  $\text{R}^b$  がフェニル基である上記の製造方法; 第VIII族遷移金属錯体が、次式

(V)

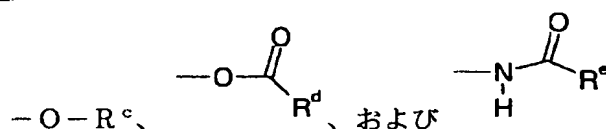
または次式

【化49】



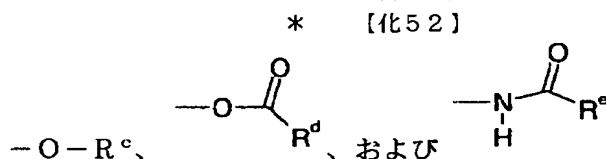
(式IVaまたは式IVb中、 $\text{R}^a$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 $\text{R}^b$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Qは下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

40 【化50】

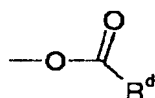


ここで、 $R^e$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または  $-CH_2OR^1$  を意味し、 $R^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^d$  および  $R^e$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される光学活性ホスフィン配位子；次式

【化51】



ここで、 $R^b$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または  $-CH_2OR^1$  を意味し、 $R^1$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^c$  および  $R^d$  は、各々独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。) で表される光学活性ホスフィン配位子；Qが下記の基である上記の光学活性ホスフィン配位子；【化53】



$R^d$  が、置換基を有していてもよい炭素数1から30の直鎖もしくは分枝アルキル基、炭素数3から12の環状アルキル基、または芳香環部分がベンゼン環であるアラルキル基である上記の光学活性ホスフィン配位子； $R^d$  が、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1,1-ジメチルペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シ



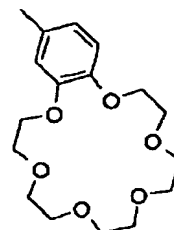
(IVb')

(式中、 $R^a$  はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Aはアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Qは下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。)

【化52】

クロウンデシル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン-3-イル基、フェニル基、ジフェニルメチル基、または次式

【化54】

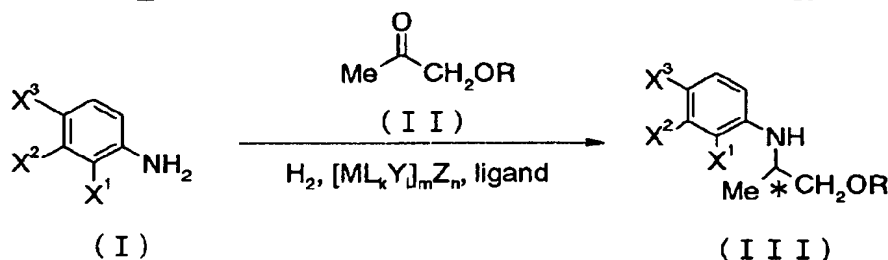


で表される基である上記の光学活性ホスフィン配位子； $R^d$  が1-プロピルブチル基である上記の光学活性ホスフィン配位子； $R^e$  がメチル基である上記の光学活性ホスフィン配位子； $R^b$  がフェニル基である上記の光学活性ホスフィン配位子；等に関する。

【0007】

40 【発明の実施の形態】本発明は、化合物(I)、化合物(II)、第VIII族遷移金属錯体 ( $[ML_n Y_n]$ 、Z。)、および光学活性ホスフィン配位子を含む混合物を水素ガス雰囲気下で処理して光学活性なトリハロアニリン誘導体(III)に導くものである。

【化55】



【0008】反応工程中の置換基について説明する。

【0009】X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、各々独立して、ハロゲン原子を意味し、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が挙げられるが、これらのうちではフッ素原子が好ましい。

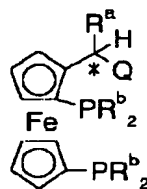
【0010】Rは、水素原子または水酸基の保護基を意味するが、水酸基の保護基としては特に限定されず、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、または置換シリル基等を挙げることができる。置換基を有していてもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基等を挙げることができる。置換基を有していてもよいアリール基としては、例えば、フェニル基、ジメトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基等を挙げることができる。置換基を有していてもよいアラルキル基としては、例えば、α-フェニルエチル基、ベンジル基、ニトロベンジル基、トリチル基、トリイル基等を挙げることができる。置換基を有していてもよいアシル基としては、例えば、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ビバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンゾイル基等を挙げることができる。置換シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等が挙げられる。Rとしては、水素原子、トリチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、または第三級ブチルジメチルシリル基が好ましく、さらに水素原子が好ましい。

【0011】本発明の製造方法に使用する光学活性なホスフィン配位子は、高収率と高い光学純度を達成できるものであれば特に限定されない。例えば、文献等で報告されているものとしては、S-またはR-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル：BINAP、S-またはR-2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル：t o l-BINAP、2S, 4S-または2R, 4R-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジフェニルホスフィノ)-2-[(ジフェニルホスフィノ)メチル]ピロリジン：BPPM、2S, 3S-または2R, 3R-

2, 3-o-イソプロピリデン-2, 3-ジハイドロキシ-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン：DIOP、4S, 5S-または4R, 5R-4, 5-ビス[ビス(3', 5'-ジメチル-4'-メトキシフェニル)ホスフィノメチル]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン：MOD-DIOP、2S, 3S-または2R, 3R-2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン：CHIRAPHOS、2S, 4S-または2R, 4R-2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン：BDPP、5S, 6S-または5R, 6R-5, 6-ビス(ジフェニルホスフィノ)ノルボルネン：NORPHOS、R-1-[S-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアルコールまたはその立体異性体：BPPFOH、R-1-[S-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアセタートまたはその立体異性体：BPPFOAc、S-1-[R-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィンまたはその立体異性体：JOIPHOS、1, 2-ビス[(2R, 5R)-2, 5-ジエチルホスフィノ]エタンまたはその立体異性体：Et-BPE、1, 2-ビス[(2S, 5R)-2, 5-ジエチルホスフィノ]ベンゼンまたはその立体異性体：Et-DUPHOS等が挙げられるが、これらの既知の光学活性ホスフィンの中では、フェロセニル構造を持ったBPPFOAcが好ましい。

【0012】本発明者は鋭意検討の結果、本発明の製造方法にはフェロセニル構造を持つ光学活性ホスフィンのうちでも次式の構造を持つものがさらに好ましいことを見出した。

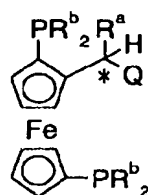
【化56】



(IVa)

または次式

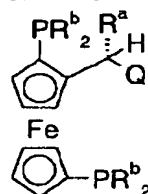
【化57】



(IVb)

これらのうちでも、さらに次式に示す立体配置を有するものが好ましい。

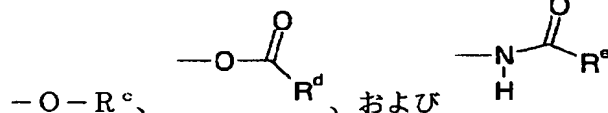
【化58】



(IVb')

【0013】ここで、これらの配位子 (IVa)、(IVb)、および (IVb') は、発明者の独創により着想され合成された新規物質である。これらの配位子に関する置換基の説明をする。

【0014】R<sup>a</sup> はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味するが、R<sup>a</sup> におけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝鎖ア



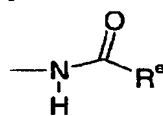
【0017】R<sup>e</sup> はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換シリル基、または -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> を意味し、R<sup>1</sup> はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。R<sup>e</sup> におけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、または炭素数3から8の環状アルキル基が挙げられ、これらのうちではエチル基が好ましい。R<sup>e</sup> におけるアリール基としては、フェニル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なってもよい。R<sup>e</sup> におけるアラルキル基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、またはトリフェニルメチル基等が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なってもよいが、これらのうちではベンジル基、ジフェニルメチル基、またはトリフェニルメチル基が好ましい。R<sup>e</sup> におけるシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ト

＊ルキル基、または炭素数3から8の環状アルキル基が挙げられ、これらのうちではメチル基が好ましい。また、R<sup>a</sup> におけるアリール基としては、フェニル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なってもよい。

【0015】R<sup>b</sup> はアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味するが、R<sup>b</sup> におけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、または炭素数3から8の環状アルキル基が挙げられる。また、R<sup>b</sup> におけるアリール基としては、フェニル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なってもよいが、これらのうちではフェニル基が好ましい。

【0016】Qは下記の基の群から選ばれるいずれか一の基を意味する。

【化59】



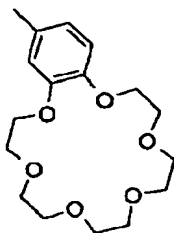
リイソプロピルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、または第三級ブチルジフェニルシリル基等が挙げられ、これらのうちでは第三級ブチルジメチルシリル基が好ましい。R<sup>e</sup> における -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> の R<sup>1</sup> としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、炭素数3から8の環状アルキル基、フェニル基、またはアラルキル基等が挙げられ、これらのうちではアルキル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

【0018】R<sup>d</sup> は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。R<sup>d</sup> におけるアルキル基としては、炭素数1から30の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、または炭素数3から12の環状アルキル基が挙げられ、これらはハロゲン原子、または炭素数3から12の環状アルキル基等が1個から3個置換していてもよく、これらのアルキル基への置換基は同一でも異なってもよい。これらのうちでは、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1, 1-ジメチルベンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、またはトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン-3-イル基等

23

が好ましく、さらに1-プロピルブチル基が好ましい。  
 $R^d$  におけるアリール基としては、フェニル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ポリエーテル基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なっていてもよく、また、置換基が2個の場合にこれらが一緒になって環を形成してフェニル基に縮合してもよいが、これらのうちではフェニル基、トリイソプロピルフェニル基、または次式

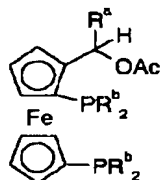
【化60】



で表される基が好ましい。 $R^d$  におけるアラルキル基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異なっていてもよいが、これらのうちではベンジル基、ジフェニルメチル基、またはトリフェニルメチル基が好ましい。

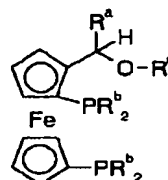
【0019】 $R^e$  はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。 $R^e$  におけるアルキル基としては、炭素数1から30の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、または炭素数3から12の環状アルキル基が挙げられ、これらはハロゲン原子、または炭素数3から12の環状アルキル基等が1個から3個置換していてもよく、これらのアルキル基への置換基は同一でも異なっていてもよい。 $R^e$  におけるアリール基としては、フェニル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異な

っていてもよい。 $R^e$  におけるアラルキル基としては、\*



(VII)

塩基/ $R^c-OH$   
 または  
 $R^c-OG / R^c-OH$



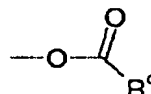
(VIII)

24

\*ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基が挙げられ、芳香環上には炭素数1から3の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはスルホニル基等が1個から3個置換していてもよく、これらの芳香環への置換基は同一でも異な

【0020】 $Q$ としては、次式

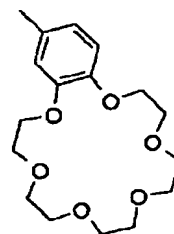
【化61】



10

で表される基が好ましく、そのうちでも $R^d$  が、置換基を有していてもよい炭素数1から30の直鎖もしくは分枝アルキル基、炭素数3から12の環状アルキル基、または芳香環部分がベンゼン環であるアラルキル基が好ましく、さらに $R^d$  が、エチル基、ジシクロヘキシルメチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、1-プロピルブチル基、1-デシルウンデシル基、1-テトラデシルペンタデシル基、1,1-ジメチルベンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロウンデシル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン-3-イル基、フェニル基、ジフェニルメチル基、または次式

【化62】



30

で表される基が好ましく、さらに $R^d$  が1-プロピルブチル基であるのがより好ましい。

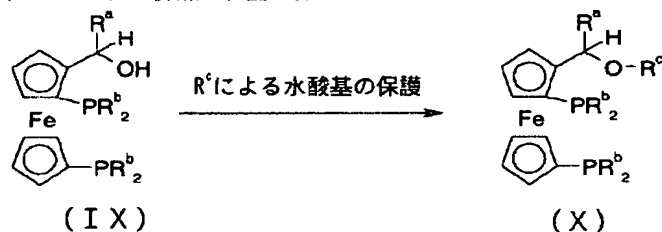
【0021】次に、式(IV)で表される光学活性配位子の製造方法について説明する。なお、説明中の工程にはフォロセニル配位子の面不斉のうち一方についてしか表記していないが、他方も同様に製造できる。

40 【0022】工程1

【化63】

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および $R^c$ は前記と同じ。 $G$ はアルキル金属を意味する。)

【0023】 $Q$ が $-O-R^c$ の場合、文献(T. Hayashi, et al., J. Org. Chem., 53, 113-120 (1988))に記載されている方法を適用できる(工程1)。すなわち、アルコール( $R^c-OH$ )中で塩基の存在下、化合物(VII)を反応させることにより配位子(VIII)を得ることができる。用いる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類が挙げられ、ピリジンが好ましい。反応温度は $-78^\circ C$ からアルコール( $R^c-OH$ )の沸点の範囲で行うことができ、室温からアルコール( $R^c-OH$ )の沸点の範囲で行\*



【0026】 $Q$ が $-O-R^c$ の場合の別法として、化合物(IX)の水酸基に通常の保護基導入反応を行って配位子(X)を得ることができる(工程2)。保護基導入反応は、例えば、文献(T. W. Green, P. G. M. Wuts 編, Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999)に記載されている方法を適用できる。本法を適用して、 $R^c$ がシリル基の場合は、溶媒中で塩基の存在下、化合物(IX)をシリル化剤と反応させることで、配位子(X)を得ることができる。シリル化剤としては、トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、トリイソプロピルシリルクロリド、第三級ブチルジメチルシリルクロリド、第三級ブチルジフェニルシリルクロリド、トリメチルシリルメタンスルホナート、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナート、トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホナート、第三級ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートが挙げられ、第三級ブチルジメチルシリルクロリド、第三級ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートが好ましい。用いる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類が挙げられ、ピリジン、2,6-ルチジン、イミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。用いる溶媒は当該反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル

\*うのが好ましい。

【0024】また、文献(T. Hayashi, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1138-1151 (1980))に記載されている方法を適用できる。すなわち、置換基を有するアルコール $R^c-OG$ の存在下、 $R^c-OH$ と反応させることにより化合物(VIII)を得ることができる。 $G$ としては、リチウム、ナトリウム、またはカリウムが挙げられ、ナトリウムが好ましい。反応温度は $-78^\circ C$ からアルコール( $R^c-OH$ )の沸点の範囲で行うことができ、室温からアルコール( $R^c-OH$ )の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0025】工程2

【化64】

系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、 $N,N$ -ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい。反応温度は $-78^\circ C$ から用いる溶媒の沸点の範囲で行うことができ、室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

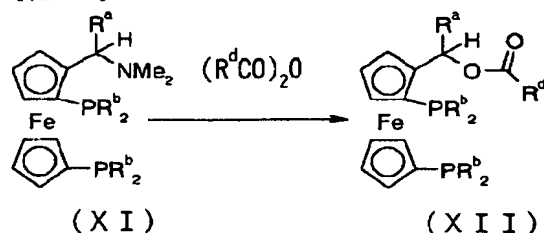
【0027】また、 $R^c$ が $-CH_2-OR^1$ の場合、溶媒中で塩基の存在下、化合物(IX)を次式

$R^1-OCH_2-X^d$   
(式中、 $R^1$ は前記に同じであり、 $X^d$ はハロゲン原子を示す。)で表される化合物と反応させることで配位子(X)を得ることができる。 $X^d$ としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられるが、特に塩素、臭素、またはヨウ素が好ましい。 $R^1-OCH_2-X^d$ としては、クロロメチルメチルエーテル、ベンジルクロロメチルエーテル、第三級ブチルクロロメチルエーテル等が挙げられ、特にクロロメチルエーテルが好ましい。用いる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類が挙げられ、特に $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。用いる溶媒は当該反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒が挙げら

れ、ジクロロメタンまたはクロロホルムが好ましい。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点の範囲で行うことができ、室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

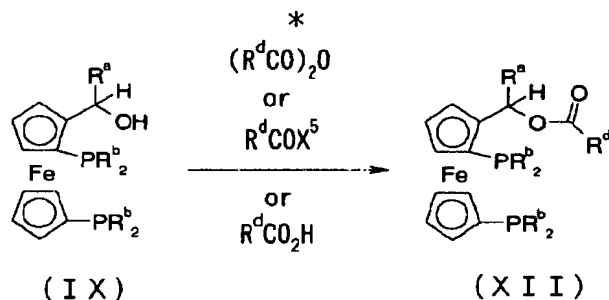
【0028】工程3

【化65】



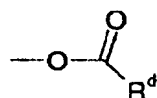
【0029】Qが次式

【化66】



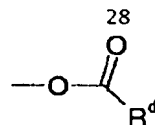
【0031】Qが次式

【化68】



で表される場合の別法として、化合物 (IX) の水酸基に通常の保護基導入反応を行って配位子 (XII) を得ることができる (工程4)。保護基導入反応は、例えば、文献 (T. W. Green, P. G. M. Wuts編, Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999) に記載されている方法を適用できる。すなわち、溶媒中、塩基の存在下で酸無水物 ( $(\text{R}^d\text{CO})_2\text{O}$ ) または酸クロリド ( $\text{R}^d\text{COX}^5$ 、 $\text{X}^5$  はハロゲン原子を示す。) を化合物 (IX) と反応させることで、配位子 (XII) を得ることができる。 $\text{X}^5$  は塩素、臭素、ヨウ素原子等が挙げられるが、塩素、臭素原子が好ましい。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類が挙げられるが、これらの塩基は2種以上の組み合わせであってもよい。これらのうちではトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。用いる溶媒は当該反応にお

＊



で表される場合は、文献 (T. Hayashi, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1138-1151) に記載されている方法を適用することができる (工程3)。すなわち、化合物 (XI) に酸無水物 ( $(\text{R}^d\text{CO})_2\text{O}$ ) を反応させることにより配位子 (XII) を得ることができる。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ から酸無水物 ( $(\text{R}^d\text{CO})_2\text{O}$ ) の沸点の範囲で行うことができ、室温から酸無水物 ( $(\text{R}^d\text{CO})_2\text{O}$ ) の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0030】工程4

【化67】

＊

30

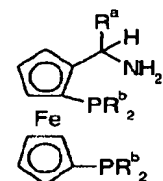
いて、不活性なものであれば特に制限はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エステル等のエステル系溶媒が挙げられ、ジクロロメタン、クロロホルムが好ましい。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の範囲で行うことができ、室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0032】また、溶媒中で縮合剤および必要な場合には塩基の存在下、化合物 (IX) とカルボン酸 ( $\text{R}^d\text{CO}_2\text{H}$ ) を反応させることによっても配位子 (XII) を得ることができる。用いられる縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジエチルアゾジカルボキシレート、2,4,6-トリニトロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド等が挙げられるが、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドが好ましい。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン類が挙げら

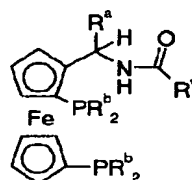
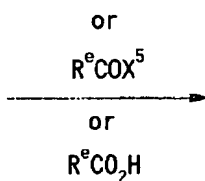
50



れるが、これらの塩基は2種以上の組み合わせであってもよい。トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。用いる溶媒は当該反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、クロロベンゼン、ブロモベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニ<sup>＊</sup>10



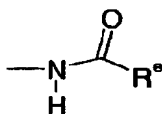
(XIII)



(XIV)

【0034】Qが次式

【化70】



で表される場合は、化合物(XIII)のアミノ基に通常の保護基導入反応を行って配位子(XIV)を得ることができる(工程5)。保護基導入反応は、例えば、文献(T. W. Green, P. G. M. Wuts編, Protective Group 30  
s in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999)に記載されている方法を適用できる。すなわち、溶媒中、酸無水物( $(R^eCO)_2O$ )または酸クロリド( $R^eCOX^5$ 、 $X^5$ はハロゲン原子を示す。)を塩基の存在下、化合物(XIII)と反応させることで、配位子(XIV)を得ることができる。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類が挙げられ、特にトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンが好ましく、これらの塩基は2種以上の組み合わせであってもよい。用いる溶媒は当該反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エステル等のエステル 50

＊トリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エステル等のエステル系溶媒が挙げられ、これらの溶媒は2種以上の組み合わせであってもよく、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエンが好ましい。反応温度は $-78^{\circ}C$ から溶媒の沸点の範囲で行うことができ、室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0033】工程5

【化69】

系溶媒が挙げられ、ジクロロメタン、クロロホルムが好ましい。反応温度は $-78^{\circ}C$ から溶媒の沸点の範囲で行うことができ、室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0035】また、溶媒中、縮合剤および必要な場合には塩基の存在下、化合物(XIII)をカルボン酸( $R^eCO_2H$ )と反応させることによっても配位子(XIV)を得ることができる。用いられる縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジエチルアゾジカルボキシレート、2,4,6-トリニトロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド等が挙げられるが、特に2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドが好ましい。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン類が挙げられるが、これらの塩基は2種以上の組み合わせであってもよい。これらのうちではトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。用いる溶媒は当該反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、クロロベンゼン、ブロモベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル 50

等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、酢酸メチル、酢酸エステル等のエステル系溶媒が挙げられ、これらの溶媒は2種以上の組み合わせであってもよく、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエンが好ましい。反応温度は-78℃から溶媒の沸点の範囲で行うことができ、特に室温から溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましい。

【0036】本発明の製造方法に使用する第V I I I族遷移金属錯体は、次式



で表される。ここで、Mは第V I I I族遷移金属を意味し、そのうち、イリジウム、ロジウム、またはルテニウムが好ましく、イリジウムがさらに好ましい。Lは有機配位子を意味し、例えば、エチレン、アリル、ブタジエン、シクロヘキセン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロオクタトリエン、ノルボルナジエン、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、シクロペンタジエニル、ペンタメチルシクロペンタジエニル等が挙げられるが、1, 5-シクロオクタジエンが好ましい。Yは水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシ基、またはヒドロキシ基を意味し、これらのうちではハロゲン原子が好ましく、塩素原子がさらに好ましい。Zはカウンターイオンを意味し、例えば、 $BF_4^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $SO_3$ 、 $CF_3^-$ 等が挙げられる。第V I I I族遷移金属錯体としては、例えば、クロロ（ペンタメチルシクロペンタジエニル）（1, 5-シクロオクタジエン）ルテニウム（I I）、クロロビス（エチレン）ロジウム（I）二量体、クロロ（1, 5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）二量体、クロロ（ノルボルナジエン）ロジウム（I）二量体、ビス（1, 5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）テトラフルオロボレート、ビス（1, 5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）トリフルオロメタンスルホネート、クロロ（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）二量体、クロロビス（シクロオクテン）イリジウム（I）二量体、ビス（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）テトラフルオロボレート等が挙げられるが、クロロ（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）二量体が好ましい。

【0037】第V I I I族遷移金属錯体の使用量は反応基質や反応条件によって異なるが、反応基質である化合物（I）に対するモル比で、1/1~1/10000程度を使用して反応を遂行することができ、好ましくは1/10~1/10000程度の範囲である。

【0038】本発明の製造方法においては、第V I I I族遷移金属錯体 $[ML_x Y_z] \cdot Z_n$ のYと光学活性ホスフィン配位子が置換して生成する錯体を触媒とする不斉還元反応が進行する結果、光学活性なトリハロアニリン誘導体を得るものと考えている。ここで、該触媒は反

応系中で生成させてもよく、また、あらかじめ調製した触媒を反応系に投入してもよい。あらかじめ調製される触媒としては、第V I I I族遷移金属錯体 $[ML_x Y_z] \cdot Z_n$ のYと光学活性ホスフィン配位子とを溶液中で混合したもの、または、溶液から常法により単離したものをを用いることができる。さらに、反応系中で触媒を生成させるために、第V I I I族遷移金属錯体および光学活性ホスフィン配位子を反応系へ投入する際の順序は特に限定されず、反応基質である化合物（I）または化合物（I I）の投入前であると投入後であることを問わない。また、あらかじめ調製された触媒を反応系へ投入する際の順序も特に限定されず、反応基質である化合物（I）または化合物（I I）の投入前であると投入後であることを問わない。

【0039】本発明の製造方法においては化学収率および不斉収率を向上させるため添加剤が用いられることがある。添加剤としては、スクシンイミド、フタルイミド、 $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -プロピルスクシンイミド、2,3,3-トリメチルスクシンイミド、マレイミド、シス-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシイミド、3,3-ジメチルグルタルイミド、1,8-ナフタルイミド、4,5-ジクロロフタルイミド、N-メチルフタルイミド、2,3-ナフタレンジカルボキシイミド等のイミド類、よう化ナトリウム、よう化カリウム、よう化テトラブチルアンモニウム、よう化ビスマス（I I I）等のよう化化合物類、または $SiO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、 $TiO_2$ 、 $ZrO_2$ 等の金属酸化物類が挙げられる。

【0040】本発明の製造方法において用いる溶媒は還元反応において、不活性なものであれば特に制限はないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等の塩素系溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エステル等のエステル系溶媒、その他、酢酸、水等を用いることができる。これらの溶媒を2種以上混合して用いてもよいが、炭化水素系溶媒が好ましい。溶媒の使用量は反応基質または配位子等の溶解度等により適宜決めることができる。

【0041】本発明の製造方法における水素の圧力は、通常、1~300 kg/cm<sup>2</sup>程度の範囲で、特に1~100 kg/cm<sup>2</sup>程度の範囲が好ましい。反応温度は、通常、-78℃~溶媒の沸点の範囲で行うことができるが、好ましくは、-40~50℃の範囲である。反応時間は反応基質濃度、触媒量、温度、水素圧等の反応条件によって異なるが、通常は数分から24時間程度の範囲である。

【0042】

【発明の効果】本発明は、トリハロアニリンを出発物質として第V I I I族遷移金属錯体と光学活性ホスフィン

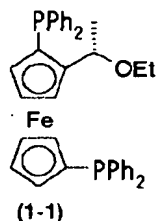
配位子を用いる還元反応により高収率で抗菌活性化合物の有用な製造中間体である光学活性トリハロアニリン誘導体を製造できる方法である。また、光学活性配位子として配位子(IVa)、配位子(IVb)、および配位子(IVb')は、本発明の製造方法に適している。

【0043】

【実施例】以下、実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0044】[実施例1] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル エチルエーテル

【化71】

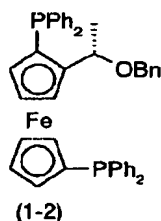


(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアセテート500 mg (0.78 mmol) をエタノール(25 mL)中でマグネティックスターラーを用いて室温で攪拌し、ここへナトリウムエトキシド80 mg (1.18 mmol)を加えた。2.5 時間加熱還流下で反応させた後、室温まで放置冷却した。反応液を桐山ロータを用いて吸引濾過し、不溶物を除去した後、得られた母液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー(Merck社製、AluminiumOxide 60 F<sub>254</sub>、20 × 20 cm、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 4 : 1)にて分離精製し、標題化合物を65 mg (収率13%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.56–7.11 (m, 20H), 4.64 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0045】[実施例2] ベンジル (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルエーテル

【化72】



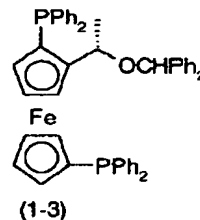
(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアセテート300 mg (0.47 mmol) をベンジルアルコール(3 mL)中でマグネティックスターラーを用

いて室温で攪拌し、ここへピリジン1.00 mL (12.4 mmol)を加えた。100 °Cで8時間反応させた後、室温まで放置冷却した。反応液へジエチルエーテル(8 mL)及び水(4 mL)を加えた。反応液を分液ロートに移し、抽出操作を行い、有機層を水(4 mL)で洗浄した。さらに有機層を飽和食塩水(4 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を、アルミナカラムクロマトグラフィー(Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70–230 mesh, 60 mL, n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1~5 : 1~2 : 1 → n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)にて分離精製し、標題化合物を180 mg (収率56%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.59–6.70 (m, 25H), 4.82 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.24 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.55 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

【0046】[実施例3] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジフェニルメチルエーテル

【化73】



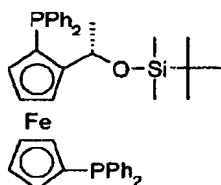
80°Cで融解させたベンズヒドロール(5 g)中に、(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアセテート 300 mg (0.47 mmol)を加え、マグネティックスターラーを用いて室温で攪拌し、ここへピリジン1.00 mL (12.4 mmol)を加えた。ピリジンが加熱還流する温度で7時間反応させた後、室温まで放置冷却した。反応液へアルミナ(Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70230 mesh, 20 g)を加えて減圧下溶媒留去した。アルミナに吸着された残渣を、アルミナカラムクロマトグラフィー(Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70230 mesh, 80 mL, n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1~2 : 1 → n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)にて分離精製し、標題化合物を57 mg (収率16%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52–6.94 (m, 30H), 5.23 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0047】[実施例4] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル テブチルジメチルシリルエーテル

【化74】

35

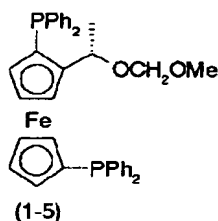


(S)-1-[(R)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 500 mg (0.84 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中でマグネティックスターラーを用いて室温で攪拌し、ここへイミダゾール 256 mg (3.76 mmol) 及びt-ブチルクロロジメチルシラン 453 mg (3.01 mmol) を加えた。加熱還流下で24.5時間攪拌した後、室温まで放置冷却した。桐山ロータを用いた吸引濾過により反応液中の不溶物を除去した。得られた母液を減圧下溶媒留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70-230 mesh, 50 mL、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1~5 : 1) にて分離精製し、標題化合物を494mg (収率83%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.52-7.02 (m, 20H), 4.86 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.26 (s, 3H).

【0048】 [実施例5] (S)-1-[(R)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル メトキシメチルエーテル

【化75】



(S)-1-[(R)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 500 mg (0.84 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中でマグネティックスターラーを用いて室温で攪拌し、ここへN,N-ジイソプロピルエチルアミン 437  $\mu\text{L}$  (2.51 mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル 152  $\mu\text{L}$  (2.00 mmol) を加えた。加熱還流下で3.5時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加えた後、反応液を分液ロータに移し、抽出操作を行った。水層をジクロロメタン (2.5 mL) で再抽出した後、全ての有機層を合わせ、さらに水 (5 mL) で洗浄した。さらに有機層を飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を、アルミナカラムクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70-230 mesh, 50 mL、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 8 : 1  $\rightarrow$  n-ヘキサン : 酢酸エ

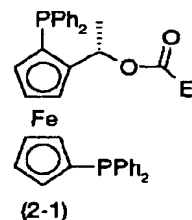
36

チル = 10 : 1~5 : 1) にて分離精製し、標題化合物を29 mg (収率5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.56-7.07 (m, 20H), 4.84 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.98 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.56 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 3H).

【0049】 [実施例6] (S)-1-[(R)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル プロピオネート

【化76】

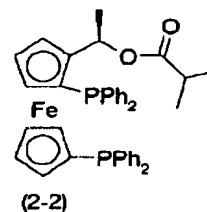


(S)-N,N-ジメチル-1-[(R)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン 500 mg (0.80 mmol) を無水プロピオン酸 (3 mL) 中で室温マグネティックスターラーを用いて攪拌し、その後100°Cで3時間反応させた。反応液を0°Cまで冷却した後、反応液へヘキサン (6 mL) を加えて、1時間攪拌した。反応液中に析出した固体を桐山ロータを用いた吸引濾過により取得した。この時、得た固体はヘキサン (4.5 mL) で桐山ロータ上で洗浄した。減圧下室温で乾燥することで、標題化合物を201 mg (収率38.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.48-7.06 (m, 20H), 6.13 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (m, 1H), 0.68 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

【0050】 [実施例7] (R)-1-[(S)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル イソブチレート

【化77】



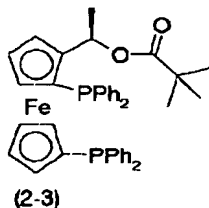
(R)-1-[(S)-1',2-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 300 mg (0.50 mmol) をジクロロメタン (3 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン 25 mg (0.20 mmol) 及びトリエチルアミン 314  $\mu\text{L}$  (2.25 mmol) を加え、さ

らにイソブチルクロリド158 $\mu$ L (1.51mmol)を加えた。室温で17時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム (3 mL) 及びジエチルエーテル (6 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (3 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (3 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1) にて分離精製し、標題化合物を164 mg (収率49%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.50–7.04 (m, 20H), 6.10 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0051】〔実施例8〕 (R)-1-[(S)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ピバレート

【化78】



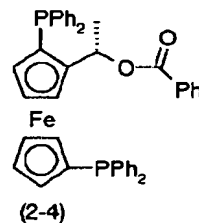
(R)-1-[(S)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 300 mg (0.50 mmol) をジクロロメタン (3 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン12 mg (98.2  $\mu$ mol) 及びトリエチルアミン210 $\mu$ L (1.51 mmol) を加え、さらにトリメチルアセチルクロリド148 $\mu$ L (1.20 mmol) を加えた。室温で25時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 4 : 1) にて分離精製し、標題化合物を45 mg (収率13%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.52–7.02 (m, 20H), 6.07 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H)。

【0052】〔実施例9〕 (S)-1-[(R)-1',2'-ビス(ジ

フェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ベンゾエート

【化79】

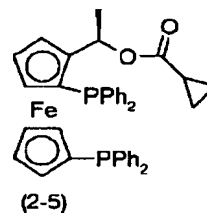


(S)-1-[(R)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 500 mg (0.84 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン20 mg (0.16 mmol) 及びトリエチルアミン349 $\mu$ L (2.50 mmol) を加え、さらにベンゾイルクロリド233 $\mu$ L (2.01 mmol) を加えた。室温で3時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ水 (5 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70–230 mesh, 70 mL、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1 ~ 5 : 1 → n-ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1 ~ 5 : 1) にて分離精製し、標題化合物を159 mg (収率26%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.55–6.85 (m, 25H), 6.36 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0053】〔実施例10〕 (R)-1-[(S)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル シクロプロパンカルボキシレート

【化80】



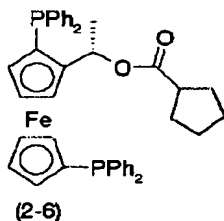
(R)-1-[(S)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125 mg (0.21 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン13 mg (0.11 mmol) 及びトリエチルアミン73 $\mu$ L (0.52 mmol) を加え、さらにシクロプロパンカルボニルクロリド38 $\mu$ L (0.42 mmol) を加えた。室温で2.5時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アン

モニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (8 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた有機層に、無水硫酸ナトリウム (1 g)、フロリジール (U.S. SILICACO MPANY, 60-100 mesh, 500 mg) 及びアルミナ (Merck社製、Aluminium Oxide 90, 70-230 mesh, 500 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。その後、桐山ロートを用いた吸引濾過により、不溶物を除去した。得られた母液を減圧下溶媒留去し、標題化合物を137 mg (収率99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50-7.06 (m, 20H), 6.10 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.78-0.37 (m, 4H), 0.20 (m, 1H)。

【0054】[実施例11] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル シクロペンタンカルボキシレート

【化81】

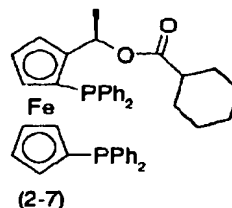


(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125 mg (0.21 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン13 mg (0.11 mmol) 及びトリエチルアミン73  $\mu\text{L}$  (0.52 mmol) を加え、さらにシクロペンタンカルボニルクロリド51  $\mu\text{L}$  (0.42 mmol) を加えた。室温で3.5時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (8 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (4 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>, 20×20 cm, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて分離精製し、標題化合物を91 mg (収率63%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52-7.02 (m, 20H), 6.09 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.78-1.04 (m, 9H), 1.48 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

【0055】[実施例12] (R)-1-[(S)-1',2-ビス

(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル シクロヘキサンカルボキシレート  
【化82】

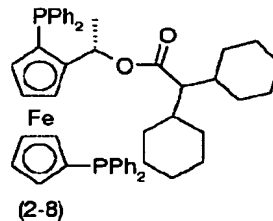


(R)-1-[(S)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125 mg (0.21 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン13 mg (0.11 mmol) 及びトリエチルアミン146  $\mu\text{L}$  (1.05 mmol) を加え、さらにシクロヘキサンカルボニルクロリド112  $\mu\text{L}$  (0.84 mmol) を加えた。室温で4時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (8 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>, 20×20 cm, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて分離精製し、標題化合物を27 mg (収率18%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50-7.04 (m, 20H), 6.08 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.56-0.74 (m, 11H), 1.47 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H)。

【0056】[実施例13] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジシクロヘキシルアセテート

【化83】



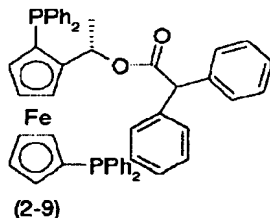
ジシクロヘキシル酢酸 140 mg (0.62 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここへトリエチルアミン96  $\mu\text{L}$  (0.69 mmol) を加えて5分間攪拌した。続いて2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド108  $\mu\text{L}$  (0.69 mmol) を加え、30分間攪拌した。この反応液へ、(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125

mq (0.21 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液及び4-ジメチルアミノピリジン 102 mq (0.83 mmol) を加えた。70°C で19時間反応させた後、反応液を0°Cまで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて分離精製し、標題化合物を121 mq (収率72%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.57–6.91 (m, 20H), 5.95 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.85–0.74 (m, 23H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0057】 [実施例14] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジフェニルアセテート

【化84】



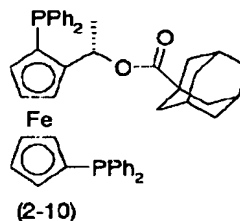
(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125 mq (0.21 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中 0°C でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン 5 mq (40.9 μmol) 及びトリエチルアミン 44 μL (0.32 mmol) を加え、さらにジフェニルアセチルクロリド 72 mq (0.31 mmol) を加えた。室温で3.5時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (8 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた有機層に、無水硫酸ナトリウム (1 g)、フロリジール (U.S. SILICA COMPANY、60–100 mesh、1 g) 及びアルミナ (Merck社製、Aluminium Oxide 90、70–230 mesh、1 g) を加えて、室温で1時間攪拌した。その後、桐山ロートを用いた吸引濾過により、不溶物を除去した。得られた母液を減圧下溶媒留去し、標題化合物を167 mq (収率定量的) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52–7.00 (m, 28H), 6.74 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.38 (m,

1H), 4.15 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0058】 [実施例15] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル アダマンタンカルボキシレート

【化85】

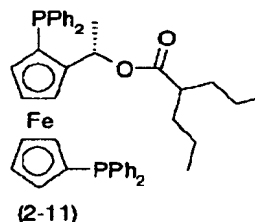


(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 150 mq (0.25 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン 61 mq (0.50 mmol) 及びトリエチルアミン 70 μL (0.50 mmol) を加え、さらに1-アダマンタンカルボニルクロリド 75 mq (0.38 mmol) を加えた。室温で1時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2.5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて分離精製し、標題化合物を163 mq (収率85%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52–7.35 (m, 20H), 6.07 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.57–1.33 (m, 12H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0059】 [実施例16] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジ-n-ブ

【化86】

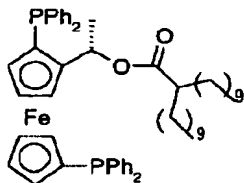


(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 125 mq (0.21 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン 13 mq (0.11 mmol)

及びトリエチルアミン146 $\mu$ L (1.05 mmol)を加え、さらに2-*n*-プロピル-*n*-吉草酸クロリド153 mg (0.94 mmol)を加えた。室温で7時間反応させた後、氷浴を用いて反応液を0°Cまで冷却した。反応液へ飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びジエチルエーテル (8 mL)を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (4 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて分離精製し、標題化合物を63mg (収率42%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52–6.96 (m, 20H), 6.06 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30–0.70 (m, 8H), 0.76 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.63 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0060】【実施例17】 (S)-1-[(R)-1',2-ビス  
(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジ-n-デ  
シルアセテート  
【化87】



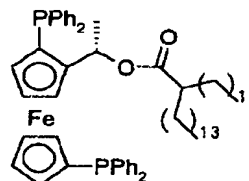
(2-12)

2-デシルドデカン酸 128 mg (0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここヘトリエチルアミン 57  $\mu$ L (0.41 mmol) を加えて5分間攪拌した。続いて、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド 64  $\mu$ L (0.41 mmol) を加え、30分間攪拌した。この反応液をトルエン (1 mL) で希釈した後、(S)-1-[(R)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 150 mg (0.25 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌しているところヘ加えた。続いて4-ジメチルアミノピリジン 61 mg (0.50 mmol) を加えてから、50°C で1時間反応させた後、反応液を0°Cまで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートヘ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2.5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて分離精製し、

標題化合物を168 mg (収率73%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.54–6.96 (m, 20H), 6.05 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.37–0.93 (m, 36H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

【0061】【実施例18】 (S)-1-[(R)-1',2'-ビス  
(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル ジ-n-テ  
トラデシルアセテート  
【化88】



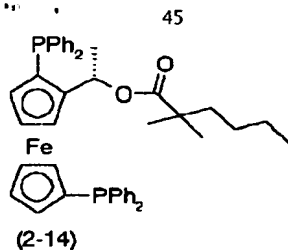
(2-13)

2-テトラデシルヘキサデカン酸 170 mg (0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここヘトリエチルアミン 57  $\mu$  L (0.41 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。続いて 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド 64  $\mu$  L (0.41 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応液をトルエン (2 mL) で希釈した後、(S)-1-[(R)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 150 mg (0.25 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌しているところへ加えた。続いて 4-ジメチルアミノピリジン 61 mg (0.50 mmol) を加えてから、50°C で 0.5 時間反応させた後、反応液を 0°C まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2.5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck 社製、Aluminium Oxide 60F<sub>254</sub>、20×20 cm, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) にて分離精製し、標題化合物を 204 mg (収率 79%) 得た。

40  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.54–6.94 (m, 20H),  
6.05 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.18 (m,  
1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.5  
0 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
1.37–0.81 (m, 58H).

【0062】【実施例19】 (S)-1-[(R)-1',2-ビス  
(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル 2, 2  
-ジメチルヘキサノエート  
【化89】

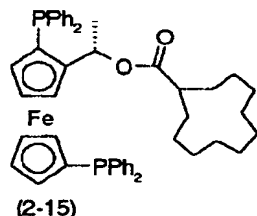




2,2-ジメチルヘキサン酸 108 mg (0.75 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここへトリエチルアミン 114  $\mu$ L (0.82 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。続いて 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド 128  $\mu$ L (0.82 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応液をトルエン (2 mL) で希釈した後、(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 150 mg (0.25 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌しているところへ加えた。続いて 4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) を加えてから、80°C で 20.5 時間反応させた後、反応液を 0°C まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (10 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck 社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 で展開した後、n-ヘキサン : ジエチルエーテル = 5 : 1 で展開) にて分離精製し、標題化合物を 88 mg (収率 48%) 得た。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.52–7.00 (m, 20H), 6.05 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35–0.89 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

【0063】[実施例 20] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル シクロウンデカンカルボキシレート

【化 90】



シクロウンデカン酸 75 mg (0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここへトリエチルアミン 57  $\mu$ L (0.41 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。続いて 2,4,6-トリク

10

20

30

40

50

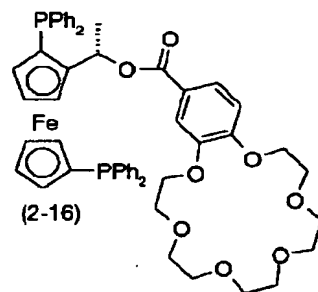
46

ロロベンゾイルクロリド 64  $\mu$ L (0.41 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応液をトルエン (2 mL) で希釈した後、(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 150 mg (0.25 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌しているところへ加えた。続いて 4-ジメチルアミノピリジン 61 mg (0.50 mmol) を加えてから、50°C で 0.5 時間反応させた後、反応液を 0°C まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及びジエチルエーテル (10 mL) を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄した後、さらに飽和食塩水 (2.5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (Merck 社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて分離精製し、標題化合物を 146 mg (収率 76%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.52–7.37 (m, 20H), 6.09 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43–0.93 (m, 20H)。

【0064】[実施例 21] (S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチル 2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-デカヒドロ-1,4,7,10,13,16-ベンゾヘキサオキサシクロオクタデシン-18-カルボキシレート

【化 91】



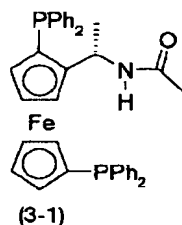
4-カルボキシベンゾ-18-クラウン-6 179 mg (0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、ここへトリエチルアミン 76  $\mu$ L (0.55 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。続いて 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド 85  $\mu$ L (0.54 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応液をトルエン (2 mL) で希釈した後、(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール 200 mg (0.33 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液を室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌しているところへ加えた。続いて 4-ジメチルアミノピリジン 81 mg (0.66 mmol) を加えてから、50°C で 3 時間反応させた後、反応液を 0°C まで冷却し、水 (5 mL) 及びトルエン (10 mL) を加えた。反

応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を飽和食塩水(5 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー(Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3.5)にて分離精製し、標題化合物を206 mg(収率66%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.48-6.85 (m, 22H), 6.57 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.22-4.04 (m, 7H), 3.96-3.85 (m, 4H), 3.81-3.63 (m, 14H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0065】[実施例22] (S)-N-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアセトアミド

【化92】



(S)-1-[(R)-1',2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン 125mg (0.21 mmol) をジクロロメタン(2 mL)中室温でマグネティックスターラーを用いて攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン5 mg (40.9 μmol) 及びトリエチルアミン41 μL (0.29 mmol) を加え、さらにアセチルクロリド15 μL (0.21 mmol) を加えた。0℃で15分間反応させた後、反応液へ水(2 mL)及びジクロロメタン(8 mL)を加えた。反応液を分液ロートへ移し、分液操作を行い抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー(Merck社製、Aluminium Oxide 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2)にて分離精製し、標題化合物を120 mg(収率90%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.46-7.11 (m, 20H), 5.47 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.42 (m,

1H), 4.26-4.07 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H).

【0066】[実施例23] 2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール

クロロ-1,5-シクロオクタジエンイリジウム(I)二量体1.3 mg (1.94 μmol) 及び光学活性リガンドとして、化合物(2-11) 3.0 mg (4.14 μmol) を、シクロペンタン(4 mL)中で室温でマグネティックスターラーを用いて1時間攪拌した。ここへ、2,3,4-トリフルオロアニリン20.0 μL (0.19 mmol) 及びヒドロキシアセトン20.0 μL (0.29 mmol) を順次加えた。反応液をオートクレーブに移した後、5 kg/cm<sup>2</sup>の水素で3回、オートクレーブ内を置換した後、50 kg/cm<sup>2</sup>の水素により加圧した。0℃で18時間攪拌した。最終反応液に含まれる標題化合物の化学収率は高速液体クロマトグラフィー(カラム: YMC-Pack SIL-S-5 μm・60 Å・YMC社製、溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 70 : 30)により、また不斉収率は高速液体クロマトグラフィー(カラム: DAICEL CHIRAL PAK OD・ダイセル化学工業社製、溶出溶媒: ヘキサン: イソプロパノール = 95 : 5)により測定した結果、定量的、76% ee (S体)であった。なお、別途反応を実施し、反応液を減圧下溶媒留去した後、得られた残渣をプレパラティブクロマトグラフィー(Merck社製、Silica gel 60 F<sub>254</sub>、20×20 cm、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)にて分離精製し、<sup>1</sup>H-NMRを測定した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.81 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.81-3.48 (m, 4H), 1.84 (br s, 1H), 1.22 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

【0067】他の光学活性配位子に関する実施例については、以下の表1および表2に示す。表1および表2において、化合物(III)は特に標記のない限りS体、すなわち化合物(IIIa)である。

【0068】

【表1】

実施例	光学活性配位子	反応 温度 (°C)	反応 時間 (h)	化合物 (III)	
				化学 収率 (%)	不斉 収率 (ee%)
24	DIOP	40	17	46	40
25	MOD-DIOP	40	17	7	58 (R)
26	BPPM	40	17	19	39 (R)
27	BDPP	40	18	6	69
28	BPPFOH	20	18	63	28
29	BPPFOAc	20	18	95	54
30	配位子 (1-1)	20	18	95	42
31	配位子 (1-2)	20	18	95	32
32	配位子 (1-4)	20	18	93	16
33	配位子 (1-5)	20	18	94	33
34	配位子 (2-1)	20	18	90	56
35	配位子 (2-2)	20	18	96	66 (R)
36	配位子 (2-3)	20	18	93	67 (R)
37	配位子 (2-4)	20	18	96	53

【0069】

\* \* 【表2】

実施例	光学活性配位子	反応 温度 (°C)	反応 時間 (h)	化合物 (III)	
				化学 収率 (%)	不斉 収率 (ee%)
38	配位子 (2-5)	20	18	定量的	66 (R)
39	配位子 (2-6)	20	18	97	64
40	配位子 (2-7)	20	18	97	68 (R)
41	配位子 (2-8)	20	18	96	59
42	配位子 (2-9)	20	18	96	67
43	配位子 (2-10)	-10	18	定量的	71
44	配位子 (2-11)	20	18	96	70
45	配位子 (2-12)	20	18	定量的	70
46	配位子 (2-13)	-10	18	定量的	73
47	配位子 (2-14)	20	18	94	70
48	配位子 (2-15)	-10	18	98	69
49	配位子 (2-16)	20	18	93	46
50	配位子 (3-1)	20	18	89	29

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	ターマコード (参考)
// C 0 7 B 53/00		C 0 7 B 53/00	B
61/00	3 0 0	61/00	3 0 0
C 0 7 F 9/50		C 0 7 F 9/50	
17/02		17/02	
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

F ターム (参考) 4C022 NA04  
 4G069 AA06 AA08 BA27A BA27B  
 BA27C BC65A BC65B BC65C  
 BC66B BC69A BC69C BC74B  
 BE14A BE14B BE14C BE26A  
 BE26B BE26C BE32A BE32B  
 BE32C BE33C BE36A BE36B  
 BE36C CB57 DA02 FA01  
 FB77 FC02  
 4H006 AA02 AC81 BA19 BA22 BA23  
 BA48  
 4H039 CA71 CB40 CF30  
 4H050 AA01 AA03 AB40 AC40 AC50  
 WB11